

# TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE  
LA RECHERCHE INTERNATIONALE

## PCT

Destinataire :

voir le formulaire PCT/ISA/220

OPINION ÉCRITE DE L'ADMINISTRATION  
CHARGÉE DE LA RECHERCHE  
INTERNATIONALE  
(règle 43bis.1 du PCT)

Date d'expédition

(jour/mois/année) voir le formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire  
voir le formulaire PCT/ISA/220

**POUR SUITE À DONNER**

Voir le point 2 ci-dessous

Demande internationale No.  
PCT/FR2004/000778

Date du dépôt international (jour/mois/année)  
26.03.2004

Date de priorité (jour/mois/année)  
28.03.2003

Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB  
C07D471/04, C07D401/12, C07B45/04

Déposant  
SIDEM PHARMA

1. La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- ☒ Cadre n° I Base de l'opinion
- ☒ Cadre n° II Priorité
- ☒ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
- ☒ Cadre n° V Déclaration motivée selon la règle 43bis.1(a)(i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- ☐ Cadre n° VI Certains documents cités
- ☐ Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale
- ☐ Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale

2. **SUITE À DONNER**

Si une demande d'examen préliminaire internationale est présentée, la présente opinion sera considérée comme une opinion écrite de l'administration chargée de l'examen préliminaire international, sauf dans le cas où le déposant a choisi une administration différente de la présente administration aux fins de l'examen préliminaire international et que l'administration considérée a notifié au Bureau international, selon la règle 66.1bis.b), qu'elle n'entend pas considérer comme les siennes les opinions écrites de la présente administration chargée de la recherche internationale.

Si, comme cela est indiqué ci-dessus, la présente opinion écrite est considérée comme l'opinion écrite de l'administration chargée de l'examen préliminaire international, le déposant est invité à soumettre à l'administration chargée de l'examen préliminaire international une réponse écrite, avec le cas échéant des modifications, avant l'expiration d'un délai de 3 mois à compter de la date d'envoi du formulaire PCT/ISA/220 ou avant l'expiration d'un délai de 22 mois à compter de la date de priorité, le délai expirant le dernier devant être appliqué.

Pour plus de détails sur les possibilités offertes au déposant, se référer au formulaire PCT/ISA/220.

3. Pour de plus amples détails, se référer aux notes relatives au formulaire PCT/ISA/220.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la  
recherche internationale



Office européen des brevets - Gitschiner Str. 103  
D-10958 Berlin  
Tél. +49 30 25901 - 0  
Fax: +49 30 25901 - 840

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

N° de téléphone +49 30 25901-312



---

**Cadre n° I Base de l'opinion**

---

1. En ce qui concerne la **langue**, la présente opinion a été établie sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.  
☐ La présente opinion a été établie sur la base d'une traduction de la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée dans la langue suivante , qui est la langue de la traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon les règles 12.3 et 23.1.b)).
2. En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale, le cas échéant, la recherche internationale a été effectuée sur la base des éléments suivants :
  - a. Nature de l'élément :  
☐ un listage de la ou des séquences  
☐ un ou des tableaux relatifs au listage de la ou des séquences
  - b. Type de support :  
☐ sur papier sous forme écrite  
☐ sur support électronique sous forme déchiffrable par ordinateur
  - c. Moment du dépôt ou de la remise :  
☐ contenu(s) dans la demande internationale telle que déposée  
☐ déposé(s) avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur  
☐ remis ultérieurement à la présente administration aux fins de la recherche
3. ☐ De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listage des séquences ou d'un ou plusieurs tableaux y relatifs a été déposée, les déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles initialement fournies et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.
4. Commentaires complémentaires :

---

**Cadre n° II    Priorité**

---

1. ☒ Le ou les documents suivants n'ont pas encore été remis :

☒ copie de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée (règles 43bis.1 et 66.7.a)).

☐ traduction de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée (règles 43bis.1 et 66.7.b)).

En conséquence, il n'a pas été possible de considérer comme valable la revendication de priorité. La présente opinion a néanmoins été établie sur la présomption selon laquelle la date pertinente est la date de la priorité revendiquée.

2. ☐ La présente opinion a été établie comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que la revendication de priorité a été jugée non valable (règles 43bis.1 et 64.1). Dès lors pour les besoins de la présente opinion, la date du dépôt international indiquée plus haut est considérée comme la date pertinente.

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

**Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle**

La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

- ☐ l'ensemble de la demande internationale,
- ☒ les revendications nos 1-29(en partie)

parce que :

- ☐ la demande internationale ou les revendications nos      en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :
- ☒ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*) ou les revendications 1-29(en partie) en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

**voir feuille séparée**

- ☒ les revendications, ou les revendications nos 1-29(en partie) en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.
- ☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour toute la demande ou pour les revendications nos en question.
- ☐ le listage de la ou des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives car :
  - le listage présenté par écrit ☐ n'a pas été fourni
  - ☐ n'est pas conforme à la norme
  - le listage sous forme déchiffrable par ordinateur
    - ☐ n'a pas été fourni
    - ☐ n'est pas conforme à la norme
- ☐ le ou les tableaux relatifs au listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés -lorsqu'ils sont sous forme déchiffrable par ordinateur seulement- ne sont pas conformes aux exigences techniques prévues dans l'annexe C-*bis* des instructions administratives.
- ☐ Voir le feuille supplémentaire pour de plus amples détails.

**OPINION ECRITE DE L'ADMINISTRATION  
CHARGEE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande internationale n°  
PCT/FR2004/000778

---

**Cadre n° V Déclaration motivée selon la règle 43*bis*.1(a)(i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

---

**1. Déclaration**

Nouveauté	Oui:	Revendications	12-27
	Non:	Revendications	1-11,28,29
Activité inventive	Oui:	Revendications	
	Non:	Revendications	1-29
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-29
	Non:	Revendications	

**2. Citations et explications**

**voir feuille séparée**

### Point III

Les expressions "diversement substitué" et "reste hétérocyclique comportant un noyau benzimidazole ou imidazol-pyridyle", "agent oxydant", "ligand chiral" ne permettent pas de définir distinctement l'invention. De plus elles ne sont pas totalement supportées par la description: le noyau pyridyle A n'est substitué que par les groupes connus pour le ténatoprazole et l'oméprazole (méthyle et méthoxyle); B n'est pas un reste hétérocyclique "comportant un noyau benzimidazole ou imidazol-pyridyle" mais *EST* un noyau benzimidazole ou imidazol-pyridyle; l'agent oxydant est toujours l'eau oxygénée associée ou non à l'urée (alors dite "UHP"); le ligand chiral dépend apparemment du catalyseur selon que celui-ci est à base de tungstène ((DHQD)<sub>2</sub>PYR ou (DHQ)<sub>2</sub>PYR) ou à base de vanadium (ligand de formula (II)) comme l'indique le support correspondant de la description aux pages 9 et 10.

*Il est à noter que si la différence par rapport à l'art antérieur devait se trouver dans le choix de la combinaison catalyseur-ligand, la présente demande serait non-unitaire.*

On note également que l'expression "ligand tridenté" à la revendication 12 n'est pas claire: cette définition "fonctionnelle" n'est pas permise par une caractéristique qui s'avérerait essentielle car elle ne permet pas de définir le ligand en soi alors qu'il est parfaitement possible de la définir par sa structure.

L'examen suivant portent donc sur l'objet de la demande clairement identifiable grâce aux exemples et, tenant compte de la grande proximité de l'art antérieur, dans le cadre d'une généralisation limitée (les termes discutés plus haut devant recevoir des définitions acceptables qui se trouvent dans la description) .

### Point V

#### 1. Documents cités

D1: WO 03/089408

D2: WO 96/02535

D3: LUETJENS H ET AL: ORGANOMETALLICS, vol. 16, 1997, pages 5869-5878

- D4: VELDE VAN DE F ET AL: JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY,  
vol. 80, 2000, pages 81-89  
D5: COTTON H ET AL: TETRAHEDRON: ASYMMETRY, vol. 11, no. 18, 22  
septembre 2000, pages 3819-3825  
D6: DONNOLI M I ET AL: JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 63, 1998,  
pages 9392-9395  
D7: EP 0 137 417

## **2. Nouveauté**

**2.1** La présente demande revendique deux dates de priorités (28.03.2003 - P1 et 15.12.2003 - P2). Le document D1, publié le 30.10.2003, c'est-à-dire entre les deux dates de priorité, est par conséquent pertinent contre la nouveauté de tout sujet ajouté après cette date: soit qu'il ne bénéficie que de la seconde date de priorité (cas des exemples 4 et 5; priorité partielle pour les revendications 23 et 24), soit qu'il ne jouit d'aucune priorité (*i.e.* exemples 6 à 8; l'urée- $\text{H}_2\text{O}_2$  "UHP" comme agent oxydant - revendication 9; le sulfate de vanadium - revendication 11; le ligand tridenté - revendication 12; la revendication 13 ne peut pas se réclamer en totalité de la priorité de la revendication 12 de P1; les revendications 14 à 25, 27 et 29 ne peuvent se réclamer des priorités P1 et P2).

D1 revendique en effet un procédé d'oxydation énantiosélective de dérivés sulfures de formule 2 qui tombent dans la définition de la formule générale (I) de la revendication 1 de la présente demande en dérivés sulfoxydes de formule 1 qui tombent dans la définition de la formule (Ia) selon la présente demande. Ce procédé utilise également un complexe de vanadium avec un ligand chiral.

La nouveauté de l'objet présentement revendiqué doit être établie sans ambiguïté dès la revendication 1 de telle sorte qu'il en ressort clairement au moins une caractéristique qui différencie la demande de l'état de la technique.

Cet élément caractéristique doit être commun à toutes les variantes du procédé revendiqué pour assurer l'unité de la demande.

D1 n'est pas pertinent pour la question de l'activité inventive concernant tout objet dont le droit à la priorité P1 est justifié.

**2.2** D2 concerne l'oxydation énantiosélective de composés identiques à ceux de l'invention mais à la différence que le titane est le catalyseur choisi; les autres éléments sont également présents: agent oxydant (de préférence l'hydroperoxyde de cumène, page 15), ligand chiral (de préférence un diol, page 16) et éventuellement base.

D3 indique qu'une oxydation sélective de sulfures en sulfoxydes est pareillement obtenue avec un catalyseur à base de vanadium ou à base de titane, catalyseur complexé avec un ligand chiral, ici un triol. D4 confirme qu'une oxydation énantiosélective a lieu en présence d'une peroxydase semi-synthétique (à la fois ligand chiral et oxydant) avec ion vanadate incorporé.

D5 recoupe l'enseignement de D2 et précise les conditions d'obtention du (S)-oméprazole ou esoméprazole. D6 montre des conditions d'oxydation asymétrique similaires à D2 avec un autre type de diol. D7 enseigne une certaine équivalence des dérivés du tungstène et du vanadium dans l'oxydation de sulfures en sulfoxydes.

### **3. Activité inventive**

**3.1** En ce qui concerne *l'objet revendiqué qui ne bénéficie pas de la première priorité*, la nouveauté et donc l'activité inventive ne peuvent être reconnues.

**3.2** En ce qui *l'objet revendiqué jouissant du droit de priorité*, le présent commentaire est proposé:

Le problème à la base de la demande est de fournir un procédé de préparation énantiosélective de dérivés sulfoxydes. D2 et D5 peuvent être considérés comme divulguant l'art antérieur le plus proche. La différence apparaît essentiellement dans la nature du métal qui est à la base du catalyseur: dans la demande, il s'agit du tungstène ou du vanadium, alors que l'état de la technique le plus proche décrit le titane. D'une façon générale, l'oxydation énantiosélective d'un sulfure de formule (Het)Ar-S-CH<sub>2</sub>-(Het)Ar est bien connue et fait intervenir un agent oxydant en présence d'un catalyseur à base de métal et d'un ligand chiral (par exemple, catalyseur à base de Ti + tartrate diéthyle chiral; catalyseur à base de Ti + diol chiral; vanadate + triol chiral ou peroxydase semi-synthétique avec un ion vanadate).

Par ailleurs, pour la même oxydation du soufre et en l'absence de préjugé défavorable



connu, D3 enseigne une certaine équivalence d'emploi du vanadium et du titane et D7 celle du vanadium et du tungstène. L'état de la technique enseigne également la nécessité que le catalyseur à base de métal soit utilisé en présence d'un ligand chiral afin de favoriser un excès énantiomérique.

Sur la base de cet enseignement, l'homme du métier résoud donc le problème à la base de la présente demande.

**3.3** Pour reconnaître une activité inventive, il faut montrer que la caractéristique qui doit différencier l'invention de l'art antérieur est à l'origine d'un effet surprenant au regard de l'enseignement de l'état de la technique lorsqu'il s'agit de passer du sulfure au sulfoxyde. Si pour cela il est nécessaire de spécifier la combinaison métal/ligand, la question de l'unité de l'invention peut se poser de même que celle d'une spécification correcte du ligand (voir point 1, plus haut).